

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Composition for topical application and method for preparing the same**Patent number:** DE2839793**Publication date:** 1979-05-10**Inventor:** KAMISHITA KAZUHIKO (JP); KAMISHITA TAKUZO (JP)**Applicant:** TOKO YAKUHIN KOGYO KK**Classification:**- **International:** A61K31/125- **european:** A61K7/48N, A61K31/045, A61K31/125, A61K47/02,
A61K47/32**Application number:** DE19782839793 19780913**Priority number(s):** JP19770133217 19771107**Also published as:**

- US4316887 (A1)
- JP54067022 (A)
- GB2007090 (A)
- FR2407715 (A1)
- IT1098441 (B)

Abstract not available for DE2839793**Abstract of correspondent: US4316887**

An anti-inflammatory, analgesic and anti-pruritic compositions for topical application is made by mixing an aqueous alcoholic solution of methanol or camphor with sufficient water soluble carboxyvinyl polymer to give a viscosity of 2,000 to 20,000 centipoises at 20 DEG C., sufficient basic agent, such as an amine, to neutralize the carboxyl groups to a pH of 6.0-7.5 and a small amount of sodium chloride.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑤

Int. CL 2:

A 61 K 31/125

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 39 793 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 39 793

⑫

Aktenzeichen: P 28 39 793.5

⑬

Anmeldetag: 13. 9. 78

⑭

Offenlegungstag: 10. 5. 79

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

7. 11. 77 Japan P 133217-77

⑲

Bezeichnung:

Pharmazeutische Zubereitung zur äußereren Anwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑳

Anmelder:

Toko Yakuhin Kogyo K.K., Osaka (Japan)

㉑

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

㉒

Erfinder:

Kamishita, Takuzo; Kamishita, Kazuhiko; Takatsuki, Osaka (Japan)

DE 28 39 793 A 1

2839793

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung zur äußeren Anwendung enthaltend Menthol und/oder Kampfer als aktiven Bestandteil in wässriger/alkoholischer Lösung mit einem Carboxyvinylpolymeren und einer wasserlöslichen basischen Substanz, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,002 bis 1 Gew.-% Natriumchlorid enthält und einen pH-Wert von 6,0 bis 7,5 und eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) bei 20 °C aufweist.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Carboxyvinylpolymere in einer Menge von 0,1 bis 1,5 Gew.-% der Zubereitung enthalten ist.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Alkoholgehalt von 20 bis 60 Gew.-%.
4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur äußeren Anwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wässrige Lösung eines Carboxyvinylpolymeren zu einer wässrigen Lösung eines Alkohols enthaltend Menthol und/oder Kampfer zugibt, einen wasserlöslichen basischen Stoff zu der Mischung unter Rühren zugibt, das Carboxyvinylpolymere neutralisiert und Natrium-

2.

2839793

chlorid oder eine wässrige Lösung davon zu der erhaltenen Mischung oder zu einer der wässrigen Lösungen in einer Menge von 0,002 bis 1 Gew.-% zugibt (bezogen auf das Gewicht der Zubereitung und berechnet als Natriumchlorid), wobei die Zubereitung einen pH-Wert von 6,0 bis 7,5 und eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) bei 20 °C aufweist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das Carboxyvinylpolymere in einer Menge von 0,1 bis 1,5 Gew.-% verwendet (bezogen auf die Zubereitung).

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkohol in einer Menge von 20 bis 60 Gew.-% verwendet.

7. Grundlage für pharmazeutische Zubereitungen zur äußeren Anwendung enthaltend in wässrig/alkoholischer Lösung ein Carboxyvinylpolymeres und ein wasserlösliche basische Substanz, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,002 bis 1 Gew.-% Natriumchlorid enthält und einen pH-Wert von 6,0 bis 7,5 und eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) bei 20 °C aufweist (bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung nach Zugabe der aktiven Bestandteile).

8. Verwendung einer Grundlage nach Anspruch 7 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur äußeren Anwendung.

.3.

2839793

Anmelder: Toko Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha
No. 12-23, Honjyo-nishi 2-chome,
Oyodo-ku, Osaka / Japan

Titel: Pharmazeutische Zubereitung zur äußeren Anwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen für Zubereitungen zur äußeren Anwendung, die Menthol und/oder Kampfer enthalten, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Zubereitungen gegen Entzündungen und Jucken (anti-pruritic) zur äußeren Anwendung und analgetische Zubereitungen zur äußeren Anwendung, die Menthol und/oder Kampfer als aktiven Bestandteil bzw. als aktive Bestandteile enthalten, wurden bisher in Form einer Salbe, eines Liniments oder einer Tinktur für perkutane Anwendungen verwendet. Salben fühlen sich jedoch klebrig und unangenehm an, wenn sie auf die Haut aufgebracht werden, und verschmutzen möglicherweise die Kleider, während der aufgebrachte aktive Bestandteil nicht immer durch die Haut voll absorbierbar ist. Insbesondere bei hoher Temperatur werden Salben leicht instabil. Bei Linimenten und Tinkturen kann der aktive Bestandteil wirksamer perkutan absorbiert werden als bei

. 4.

2839793

Salben, während der flüchtige aktive Bestandteil, z.B. Menthol oder Kampfer, durch die Körpertemperatur sich verflüchtigt und dadurch keine anhaltende medizinische Wirksamkeit ergibt.

Methylcellulose und Carboxymethylcellulose sind Beispiele für bekannte Polymerverbindungen, die beim Aufbringen auf die Haut eine Membran bilden. Zur Anwendung in einer wässrig/alkoholischen Lösung enthaltend Menthol und/oder Kampfer muß man jedoch eine große Menge einer derartigen Polymerverbindung in die Lösung einarbeiten, so daß man die gewünschte Viskosität der erhaltenen Zubereitung verleiht. Ferner erfordert beim Aufbringen auf die Haut die Zubereitung eine verlängerte Zeit zur Bildung einer Membran, fühlt sich klebrig an und ist daher für die Anwendung ungeeignet.

Beim Versuch, die Nachteile der üblichen Zubereitungen zu überwinden, führte man ausgedehnte Forschungen durch und setzte erfundungsgemäß eine Zubereitung mit geeigneter Viskosität unter Verwendung eines Carboxyvinylpolymeren und eines Amins zur Neutralisierung des Polymeren an. Erfundungsgemäß wurde festgestellt, daß diese Zubereitung beim Aufbringen auf die Haut rasch eine Membran bildet, sich angenehm ohne Klebrigkeits anfühlt, und daß die gebildete Membran die Verflüchtigung von Menthol, Kampfer oder einem ähnlichen aktiven Bestandteil verhindert und eine zufriedenstellende percutane Absorption sicherstellt. Tatsächlich stellte man fest, daß die Zubereitung zur percutanen Anwendung geeignet ist, weil die kolloidale Form der auf die Haut aufgebrachten Zubereitung durch geringe Mengen von Salzen gebrochen wird, wie z.B. durch Natriumchlorid im Schweiß, eine rasche Bildung einer Membran erlaubt und die percutane Absorption des aktiven Bestandteils mit erhöhter Wirksamkeit sicherstellt.

Gleichmäßige Zubereitungen, die man durch Neutralisieren einer wässrigen Lösung des Carboxyvinylpolymeren mit einem basischen Stoff erhalten hat, z.B. einem wasserlöslichen organischen Amin, sind einer bemerkenswerten Verminderung ihrer Viskosität in Gegenwart geringer Mengen von Natriumchlorid oder anderer Salze unterworfen, die im Schweiß enthalten sind. Das ist vorteilhaft,

. 5.

2839793

weil dadurch die Zubereitung rasch Membranen auf der Haut bildet. Nichtsdestoweniger wird die Zubereitung gleichermaßen weniger viskos, wenn man sie z.B. in einem Behälter anwendet, der eine Kugel in sein eines Ende eingepaßt enthält, die auf der Haut rollen kann und die Zubereitung auf die Hautoberfläche aufbringt, weil der auf der Oberfläche der Kugel haftende Schweiß während der Anwendung in den Inhalt durch die Rotation der Kugel eingeführt wird. Die Viskositätsverminderung tritt ferner ein, wenn man die Zubereitung, die in einer Tube aus einem Metall oder einem synthetischen Harz enthalten ist, auf die Fingerspitze oder die Haut herausdrückt, und zwar wegen der Berührung der Zubereitung mit dem Schweiß auf dem Finger oder der Haut.

Ferner wurden Untersuchungen zur Erzielung von Zubereitungen durchgeführt, die man ohne Verminderung ihrer Viskosität durch die Anwesenheit von Salzen im Schweiß anwenden kann, und es wurde erfindungsgemäß festgestellt, daß eine geringe Menge Natriumchlorid, wenn man sie in die Zubereitung einarbeitet, die Viskositätsverminderung der Zubereitung verhindert, die ansonsten durch den Schweiß verursacht wird, und ermöglicht, daß die Zubereitung zufriedenstellend Membranen auf der Haut bildet. Damit wurde die Erfindung vervollständigt.

Genauer gesagt betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung zur äußeren Anwendung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zusammensetzung eine Mischung einer wässrigen Lösung eines alkoholhaltigen Menthols und/oder Kampfers und einer wässrigen Lösung eines Carboxyvinylpolymeren und eines wasserlöslichen basischen Stoffs enthält, wobei die Zusammensetzung ferner 0,002 bis 1 Gew.-% Natriumchlorid mit der Mischung vermischt enthält, einen pH-Wert von 6,0 bis 7,5 und eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) bei 20 °C aufweist. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen zur äußeren Anwendung aus dieser Zusammensetzung.

Die Menge des Menthols und/oder Kampfers beträgt vorzugsweise mindestens 0,5, insbesondere 2 Gew.-%, und die Maximalmenge beträgt vorzugsweise 15, insbesondere 10 Gew.-% (bezogen auf die

6.

2839793

Menge der Zusammensetzung).

Erfindungsgemäß verwendet man hauptsächlich Äthylalkohol zur Herstellung der wässerigen Lösung des Alkohols. Man kann ferner Äthylalkohol verwenden, der mit Methanol oder Geraniol denaturiert ist. Vorzugsweise verwendet man einen derartigen Alkohol zusammen mit Propylenglycol, Isopropanol oder einem ähnlichen Alkohol und verleiht eine erhöhte Stabilität und geeignete Viskosität der Zubereitung und macht den Äthylalkohol mit mäßiger Geschwindigkeit flüchtig, wenn man die Zubereitung auf die Haut aufbringt. Isopropanol ist zur Bildung eines stabilisierten Kolloids bei tiefen Temperaturen geeignet. Propylenglycol verwendet man üblicherweise aber nicht notwendigerweise in einer Menge von etwa 10 bis etwa 30 Gew.-% (bezogen auf die Gesamtmenge der verwendeten Alkohole).

Die Alkoholkonzentration der wässerigen alkoholischen Lösung liegt üblicherweise im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%, wie sie zum Lösen des Menthols und/oder Kampfers und zum Ansetzen einer geeigneten kolloidalen Zubereitung notwendig ist.

Carboxyvinylpolymere, die man erfundungsgemäß verwenden kann, sind hydrophile Polymere, die man hauptsächlich aus einer Acrylsäure polymerisiert hat. Beispiele für derartige Polymere sind unter den Warenzeichen Carbopol 934, 940 und 941 von B. F. Goodrich Chemical Co., USA, erhältlich. Carboxyvinylpolymere verwendet man in einer derartigen Menge, daß die erhaltene Zubereitung eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) bei 20 °C aufweist. Zubereitungen mit der gewünschten Viskosität kann man üblicherweise unter Anwendung von etwa 0,1 bis etwa 1,5 Gew.-% Carbopol erhalten.

Carboxyvinylpolymere haben freie Carboxygruppen. Die wässerige Lösung eines derartigen Polymeren ist sauer und bildet ein gleichmäßiges Gel, wenn man sie mit einer Base neutralisiert. Beispiele für wasserlösliche basische Stoffe, die man erfundungsgemäß zum Neutralisieren der Carboxyvinylpolymeren verwenden kann, sind organische Amine einschließlich der Alkylamine,

. 7.

2839793

z.B. Methylamin, Äthylamin und Propylamin; Dialkylamine, z.B. Dimethylamin, Diäthylamin und Dipropylamin; Trialkylamine, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin und Tripropylamin; Alkanolamine, z.B. Methanolamin, Äthanolamin und Propanolamin; Dialkanolamine, z.B. Dimethanolamin, Diäthanolamin und Dipropanolamin; Trialkanolamine, z.B. Trimethanolamin, Triäthanolamin, Tripropanolamin und Tributanolamin; und Trimethylolaminomethan. Anorganische Basen, z.B. eine wässrige Lösung von Ammoniak, kann man ferner problemlos verwenden, wenn die Zubereitung eine geringe Alkoholkonzentration aufweist. Anorganische Alkali können bei einer hohen Alkoholkonzentration möglicherweise das Carboxyvinylpolymere in ein Harz umwandeln und nicht die gewünschte Viskosität verleihen, so daß man organische Basen zur Verwendung als wasserlösliche basische Stoffe bevorzugt. Carboxyvinylpolymere ergeben beim Neutralisieren mit wasserlöslichen basischen Stoffen gemäß der Erfindung Gele mit im wesentlichen der gleichen Viskosität unabhängig von der Art des verwendeten basischen Stoffs.

Die Neutralisation der Carboxyvinylpolymeren mit wasserlöslichen basischen Stoffen stellt man im allgemeinen derart ein, daß die erhaltene Zubereitung in Form eines Gels einen pH-Wert nahe am Neutralitätspunkt hat, d.h. einen pH-Wert von 6,0 bis 7,5.

Erfindungsgemäß arbeitet man eine geringe Menge von Natriumchlorid in die Zubereitung ein, indem man Natriumchlorid zu einer beliebigen der wässrigen Lösungen zugibt, d.h. zur wässrigen alkoholischen Lösung mit einem Gehalt an Menthol und/oder Kampfer, zur wässrigen Lösung des Carboxyvinylpolymeren oder zur wässrigen Lösung des wasserlöslichen basischen Stoffs. Wahlweise kann man Natriumchlorid zu dem gleichmäßigen Gel zugeben, das man bei Zugabe des wasserlöslichen basischen Stoffs erhält. Natriumchlorid kann man in Form von Kristallen oder als wässrige Lösung verwenden. Wenn man Natriumchloridkristalle zu der Zubereitung in Form eines gleichmäßigen Gels zugibt, kann sich das Gel gegebenenfalls in ein Harz umwandeln. Um eine gleichmäßige Zubereitung herzustellen, ist daher heftiges Rühren dabei notwendig. In diesem Fall bevorzugt man, eine wässrige Lösung von Natriumchlorid zu verwenden, die das Rühren

- 8 -

2839793

leichter erlaubt. Zur Stabilisierung kann man Natriumäthylen-diamintetraacetat (Natrium EDTA) zusammen mit Natriumchlorid verwenden. Das führt zu einer vollen Viskositätsverminderung der Gelzubereitung, sogar wenn man eine geringere Menge von Natriumchlorid anwendet, wahrscheinlich weil Natrium-EDTA die gleiche Wirkung wie Natriumchlorid ergibt.

Die Verminderung der Viskosität, die man durch Verwenden von Natriumchlorid erzielt, differiert stark mit der Aufangviskosität. Wenn man z.B. 0,01 g Natriumchlorid zu 100 g der Gelzubereitung zugibt, die kein Natriumchlorid enthält und eine Viskosität von 40,00 g/cm.s (4000 Centipoises) aufweist, und die Mischung führt, erniedrigt sich die Viskosität auf 4,30 g/cm.s (430 Centipoises), während bei einer Zugabe von Natriumchlorid zu 100 g einer Gelzubereitung mit einer Aufangviskosität von 450,00 g/cm.s (45 000 Centipoises) zur Verminderung der Viskosität auf 60,00 g/cm.s (6000 Centipoises) 2,9 g Natriumchlorid notwendig sind. Eine weitere Verminderung der Viskosität auf 6,30 g/cm.s (630 Centipoises) erfordert eine Menge von weiteren 4,8 g Natriumchlorid.

Man führte Versuche durch, bei welchen man Natriumchlorid oder eine wässrige Lösung davon zu Gelen zugab, die man aus wässrigen Lösungen von Carboxyvinylpolymeren hergestellt hatte, indem man die Lösungen mit Triethanolamin auf einen pH-Wert von 7,0 neutralisiert hatte, und man maß die Viskositäten der Gele mit den nachstehenden Ergebnissen. Jedes Mal gab man Natriumchlorid oder seine wässrige Lösung zu dem Gel zu, rührte das Gel stark. und maß die Viskosität bei 20 °C durch ein Viskosimeter vom C-Typ von Tokyo Keiki Co., Ltd., Japan. Die Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsbasis.

Versuch 1

Natriumchlorid gab man zu 100 g eines Gels mit einer Aufangviskosität von 40,00 g/cm.s (4000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,08 % Carboxyvinylpolymerem und rührte die Mischung. Die

. 9 .

2839793

erhaltenen Viskositätsänderungen sind nachstehend gegeben.

Menge von zugegebenem NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	40,00 (4000)
0,002	22,00 (2200)
0,001	16,50 (1650)
0,001	13,50 (1350)
0,002	8,40 (840)
0,004	4,30 (430)
(gesamt: 0,01 g)	

Die Mengen an Natriumchlorid gab man in kumulierender Folge wie auch im nachstehenden zu.

Versuch 2

Auf gleiche Weise wie in Versuch 1 gab man Natriumchlorid zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 100,00 g/cm.s (10 000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,11 % Carboxyvinyl-polymerem zu.

Menge von zugegebenem NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	100,00 (10 000)
0,002	70,00 (7000)
0,002	48,50 (4850)
0,002	36,00 (3600)
0,002	26,50 (2650)
0,004	16,50 (1650)
0,004	10,40 (1040)
0,006	6,20 (620)
0,006	4,00 (400)
(gesamt: 0,028 g)	

T 51 597

809819/0560

• 10.

2839793

Versuch 3

Auf gleiche Weise wie in Versuch 1 gab man Natriumchlorid zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,17 % Carboxyvinyl-polymerem.

Menge des zugegebenen NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	200,00 (20 000)
0,002	168,00 (16 800)
0,002	140,00 (14 000)
0,002	120,00 (12 000)
0,004	88,00 (8800)
0,004	60,00 (6000)
0,008	36,00 (3600)
0,008	23,00 (2300)
0,01	13,90 (1390)
0,03	5,00 (500)
(gesamt: 0,07 g)	

Versuch 4

Auf gleiche Weise wie in Versuch 1 gab man Natriumchlorid zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 390,00 g/cm.s (39 000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,88 % Carboxyvinyl-polymerem.

Menge des zugegebenen NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	390,00 (39 000)
0,004	378,00 (37 800)
0,004	370,00 (37 000)
0,02	355,00 (35 500)
0,1	300,00 (30 000)

T 51 597

009819/0580

11.

2839793

0,1	245,00 (24 500)
0,1	205,00 (20 500)
0,1	180,00 (18 000)
0,2	130,00 (13 000)
0,2	90,00 (9000)
0,4	56,00 (5600)
0,8	25,00 (2500)
1,0	10,00 (1000)
0,6	7,00 (700)
1,0	3,80 (380)

(gesamt: 4,628 g)

Versuch 5

Auf gleiche Weise wie in Versuch 1 gab man Natriumchlorid zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 450,00 g/cm.s (45 000 Centipoises) und einem Gehalt von 1,2 % Carboxyvinyl-polymerem.

Menge des zugegebenen NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	450,00 (45 000)
0,06	428,00 (42 800)
0,2	370,00 (37 000)
0,2	318,00 (31 800)
0,2	280,00 (28 000)
0,3	213,00 (21 300)
0,24	190,00 (19 000)
0,3	158,00 (15 800)
0,6	105,00 (10 500)
0,8	60,00 (6000)
1,4	30,00 (3000)
2,0	12,00 (1200)
1,4	6,30 (630)

(gesamt: 7,7 g)

T 51 597

809819/0580

12.Versuch 6

2839793

Auf gleiche Weise wie in Versuch 1 gab man Natriumchlorid zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 580,00 g/cm.s (58 000 Centipoises) und einem Gehalt von 1,6 % Carboxyvinylpolymerem.

Menge des zugegebenen NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	580,00 (58 000)
0,2	500,00 (50 000)
0,5	385,00 (38 500)
0,2	341,00 (34 100)
0,4	295,00 (29 500)
0,5	238,00 (23 800)
0,5	200,00 (20 000)
1,0	135,00 (13 500)
1,0	85,00 (8500)
2,0	41,00 (4100)
3,0	15,20 (1520)
3,0	6,40 (640)

(gesamt: 12,3 g)

Versuch 7

Mengen einer wässrigen Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man aufeinanderfolgend zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 54,00 g/cm.s (5400 Centipoises) und einem Gehalt von 0,085 % Carboxyvinylpolymerem.

Menge der zugegebenen 0,9 %igen wässrigen NaCl-Lösung bzw. der zugegebenen wässrigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	54,00 (5400)
0,025	50,50 (5050)
0,025	47,00 (4700)
0,025	44,00 (4400)

T 51 622

909819/0580

2839793

0,025	40,50 (4050)
0,05	36,00 (3600)
0,05	32,00 (3200)
0,1	26,00 (2600)
0,1	21,00 (2100)
0,15	17,50 (1750)
0,25	13,50 (1350)
0,25	9,50 (950)
0,25	6,50 (650)
0,25	5,00 (500)

(gesamt: 1,4 ml)

Versuch 8

Natriumchlorid (0,02 g) gab man zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,17 % Carboxyvinylpolymerem, rührte die Mischung und erhielt ein Gel mit einer Viskosität von 50,00 g/cm.s (5000 Centipoises). Eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man zu dem Gel und prüfte das erhaltene Gel auf Veränderungen in der Viskosität. Die Ergebnisse sind nachstehend gegeben:

Menge der zugegebenen wässrigen Lösung (0,9 %) von NaCl in ml	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
---	------------------------------------

0	50,00 (5000)
0,25	43,50 (4350)
0,25	38,00 (3800)
0,25	33,00 (3300)
0,25	28,50 (2850)
0,25	25,50 (2550)
0,5	20,00 (2000)
0,5	18,00 (1800)
1,25	11,00 (1100)
1,25	7,50 (750)
1,25	5,00 (500)

(gesamt: 6,0 ml)

809819/0580

2839793

. 14.

Versuch 9

Natriumchlorid (1,5 g) gab man zu 100 g eines Gels mit einer Aufangsviskosität von 395,00 g/cm.s (39 500 Centipoises) und einem Gehalt von 1,0 % Carboxyvinylpolymerem und erhielt ein Gel mit einer Viskosität von 54,00 g/cm.s (5400 Centipoises). Eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man zu dem Gel zu und prüfte das erhaltene Gel auf Veränderungen in der Viskosität. Die Ergebnisse sind nachstehend gegeben:

Menge der zugegebenen wässrigeren Lösung (0,9 %) von NaCl in ml	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	54,00 (5400)
2,5	50,00 (5000)
5,0	43,00 (4300)
5,0	37,00 (3700)
5,0	32,00 (3200)
10,0	24,00 (2400)
20,0	10,00 (1000)
10,0	8,00 (800)
(gesamt: 57,5 ml)	

Versuch 10

Eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man zu 100 g eines Gels mit einer Aufangsviskosität von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,17 % Carboxyvinylpolymerem. Das Gel prüfte man auf Veränderungen in der Viskosität mit den nachstehenden Ergebnissen.

Menge der zugegebenen wässrigeren Lösung (0,9 %) von NaCl in ml	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	200,00 (20 000)
0,25	162,00 (16 200)

809819/0580

· 15 ·	2839793
0,25	130,00 (13 000)
0,25	108,00 (10 800)
0,25	76,00 (7600)
0,25	64,00 (6400)
0,25	54,00 (5400)
0,25	46,50 (4650)
0,25	39,00 (3900)
0,25	34,00 (3400)
0,5	26,00 (2600)
0,5	18,50 (1850)
0,5	15,00 (1500)
0,75	11,00 (1100)
0,75	8,20 (820)
0,75	6,00 (600)

(gesamt: 5,25 ml)

Versuch 11

Natriumchlorid (0,403 g) gab man zu 100 g eines Gels mit einer Anfangsviskosität von 390,00 g/cm.s (39 000 Centipoises) und einem Gehalt von 0,88 % Carboxyvinylpolymeren und erhielt ein Gel mit einer Viskosität von 195,00 g/cm.s (19 500 Centipoises). Eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man zu dem Gel und prüfte das Gel auf Änderungen in der Viskosität. Die Ergebnisse sind nachstehend gegeben:

Menge der zugegebenen wässrigen Lösung (0,9 %) von NaCl in ml	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	195,00 (19 500)
2,5	185,00 (18 500)
5,0	160,00 (16 000)
10,0	117,00 (11 700)
10,0	76,50 (7650)
10,0	56,50 (5650)
10,0	40,00 (4000)

	16.	2839793
10,0		29,00 (2900)
10,0		22,00 (2200)
20,0		11,00 (1100)
20,0		6,30 (630)
(gesamt: 107,5 ml)		

Versuch 12

Natriumchlorid (2,6 g) gab man zu 100 g eines Gels mit einer Aufangviskosität von 580,00 g/cm.s (58 000 Centipoises) und einem Gehalt von 1,6 % Carboxyvinylpolymerem und erhielt ein Gel mit einer Viskosität von 185,00 g/cm.s (18 500 Centipoises). Eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man zu dem Gel und prüfte das Gel auf Veränderungen in der Viskosität mit den nachstehenden Ergebnissen.

Menge der zugegebenen wässrigen Lösung (0,9 %) von NaCl in ml	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	185,00 (18 500)
5,0	167,00 (16 700)
10,0	138,00 (13 800)
15,0	95,00 (9500)
15,0	62,00 (6200)
15,0	47,00 (4700)
25,0	27,50 (2750)
25,0	18,00 (1800)
40,0	8,20 (820)
25,0	5,60 (560)
(gesamt: 175 ml)	

Veränderungen in der Viskosität aufgrund der Anwesenheit eines Alkohols und Veränderungen in der Viskosität aufgrund der Zugabe von Natriumchlorid untersuchte man mit den nachstehenden Ergebnissen.

17.

2839793

Versuch 13

Eine Menge von 200 g eines mit Geraniol denaturierten Alkohols, 560 g gereinigtes Wasser und 80 g einer wässerigen Lösung (1 %) von Carboxyvinylpolymerem mischte man zusammen und gab 158 g einer wässerigen Lösung (1 %) von Triethanolamin zur Mischung unter Rühren zu. Eine geringe Menge gereinigtes Wasser gab man ferner zu der erhaltenen Mischung zu und erhielt 1000 g eines Gels mit einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,08 %, einer Alkoholkonzentration von 20 % und einer Viskosität von 20,00 g/cm.s (2000 Centipoises).

Mengen einer wässerigen Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid gab man aufeinanderfolgend zu dem Gel zu und erhielt die nachstehenden Veränderungen in der Viskosität.

Menge der zugegebenen wässerigen Lösung (0,9 %) von NaCl in ml	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	20,00 (2000)
1,5	12,50 (1250)
1,25	9,20 (920)
1,25	6,80 (680)
0,625	6,00 (600)
(gesamt: 4,625 ml)	

Versuch 14

Auf gleiche Weise wie in Versuch 13 prüfte man 1000 g eines Gels mit einer Alkoholkonzentration von 20 %, einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,19 % und einer Viskosität von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises).

18.

2839793

Menge der zugegebenen wässerigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
Anfangsmenge	200,00 (20 000)
2,5	165,00 (16 500)
2,5	120,00 (12 000)
2,5	88,00 (8800)
2,5	70,00 (7000)
2,5	57,00 (5700)
2,5	48,00 (4800)
2,5	40,00 (4000)
5,0	28,00 (2800)
5,0	20,00 (2000)
5,0	17,70 (1770)
7,5	11,00 (1100)
7,5	8,00 (800)
7,5	6,00 (600)
(gesamt: 55 g)	

Versuch 15

Eine Menge von 200 g mit Geraniol denaturiertem Alkohol, 400 g gereinigtes Wasser und 240 g einer wässerigen Lösung (4 %) von Carboxyvinylpolymerem mischte man zusammen, gab 130 g einer wässerigen Lösung (10 %) Triäthanolamin zur Mischung zu und erhielt ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 400,00 g/cm.s (40 000 Centipoises). Eine Menge von 25 g einer wässerigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid gab man langsam zu dem Gel unter Rühren und gab ferner eine geringe Menge gereinigtes Wasser zu dem Gel und erhielt 1000 g eines Gels mit einer Viskosität von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises) und einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,96 %.

Eine wässerige Lösung von Natriumchlorid gab man zu dem Gel mit den nachstehenden Ergebnissen.

T 51 597

909819/0580

19.

2839793

Menge der zugegebenen wässerigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
---	---------------------------------------

0	200,00 (20 000)
25	180,00 (18 000)
125	120,00 (12 000)
125	68,00 (6800)
125	47,00 (4700)
125	31,00 (3100)
250	13,00 (1300)
125	9,00 (900)
125	6,00 (600)

(gesamt: 1025 g)

Versuch 16

In der gleichen Weise wie in Versuch 13 stellte man 1000 g eines Gels her, das eine Alkoholkonzentration von 60 %, eine Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,125 % und eine Viskosität von 20,00 g/cm.s (2000 Centipoises) aufwies. Eine wässrige Lösung von Natriumchlorid gab man zu dem Gel mit den nachstehenden Ergebnissen.

Menge der zugegebenen wässerigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	20,00 (2000)
1,5	14,00 (1100)
1,25	6,00 (600)

Versuch 17

Auf die gleiche Weise wie in Versuch 13 stellte man 1000 g eines Gels her, das eine Alkoholkonzentration von 60 %, eine Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,38 % und eine Viskosi-

. 20.

2839793

tät von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises) aufwies. Eine wässrige Lösung von Natriumchlorid gab man zu dem Gel mit den nachstehenden Ergebnissen.

Menge der zugegebenen wässrigeren Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	200,00 (20 000)
2,5	160,00 (16 000)
2,5	140,00 (14 000)
2,5	110,00 (11 000)
2,5	82,00 (8200)
2,5	71,00 (7100)
2,5	62,00 (6200)
5,0	46,00 (4600)
5,0	37,00 (3700)
5,0	26,00 (2600)
5,0	18,00 (1800)
5,0	14,00 (1400)
5,0	11,00 (1100)
5,0	9,00 (900)
5,0	7,50 (750)
5,0	6,00 (600)
(gesamt: 60 g)	

Versuch 18

Eine Menge von 600 g mit Geraniol denaturiertem Alkohol, 120 g gereinigtes Wasser und 255 g einer wässrigeren Lösung (4 %) eines Carboxyvinylpolymeren mischte man zusammen und gab 15 g Triethylamin zu der Mischung zu und erhielt ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 400,00 g/cm.s (40 000 Centipoises). Eine Menge von 5,4 g einer wässrigeren Lösung (10 %) von Natriumchlorid gab man langsam zu dem Gel unter Rühren und gab eine kleine Menge gereinigtes Wasser zu der erhaltenen Mischung und stellte 1000 g eines Gels mit einer Viskosität von 200,00 g/cm.s (20 000 Centipoises) und einer Carboxy-

21.

2839793

vinylpolymer-Konzentration von 1,12 % her. Eine wässrige Lösung von Natriumchlorid gab man zu dem Gel mit den nachstehenden Ergebnissen.

Menge der zugegebenen wässrigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm·s (Centipoises)
(Anfangsmenge)	
20	200,00 (20 000)
100	170,00 (17 000)
40	56,00 (5600)
40	48,00 (4800)
80	40,00 (4000)
80	30,00 (3000)
80	22,00 (2200)
80	14,00 (1400)
120	11,30 (1130)
120	8,50 (850)
	6,00 (600)

(gesamt: 760 g)

Die genannten Versuche zeigen, daß die Verwendung von Natriumchlorid die Viskosität der Zubereitungen genau gleich vermindert, unabhängig davon, ob sie Alkohol enthalten oder nicht (Äthylalkohol). Wenn die Zubereitung einen hohen Alkoholgehalt und eine hohe Anfangsviskosität aufweist (Viskosität des Gels ohne Natriumchlorid), benötigt man eine geringere Menge an Natriumchlorid zur Erzielung einer verminderteren Viskosität, weil der Wassergehalt niedrig ist. Bei einem höheren Alkoholgehalt ist es notwendig, eine größere Menge des Carboxyvinylpolymeren zu verwenden, so daß man eine Zubereitung bestimmter Viskosität erhält.

Die nachstehende Tabelle 1 zeigt die Mengen (in Gew.-%) des Carboxyvinylpolymeren, die man zur Bildung von Gelzubereitungen mit der gleichen Viskosität benötigt.

T 51 597

909819/0580

29.

Tabelle 1

2839793

Viskosität der Gelzubereitung in g/cm.s (Centipoises)	Alkoholkonzentration in der Zubereitung (in Gew.-%)		
	0 %	20 %	60 %
40,00 (4000)	0,08	0,095	0,187
200,00 (20 000)	0,17	0,19	0,38
400,00 (40 000)	0,88	0,96	1,12

Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die Mengen (Gew.-%) an Natriumchlorid, die man zur Erzeugung der gleichen Viskositätsverminderungen der Gelzubereitungen mit einem Gehalt an verschiedenen Alkoholmengen benötigt.

Tabelle 2

Viskosität der Gelzubereitung in g/cm.s (Centipoises) Aufangswert	Endwert	Alkoholkonzentration in der Zubereitung (Gew.-%)		
		0 %	20 %	60 %
4,00 (4000)	20,00 (2000)	0,0022	0,0021	0,0023
400,00 (40 000)	200,00 (20 000)	0,366	0,25	0,054

Die pharmazeutischen Zubereitungen zur äußeren Anwendung mit einem Gehalt an Menthol und/oder Kampfer als aktiven Bestandteil bzw. aktive Bestandteile gemäß der Erfindung können beispielsweise ferner ein Antiseptikum oder Desinfizienz, z.B. Thymol, ein Lokalanästhetikum, z.B. Methylaminobenzoat, ein Rubefacientium (Vasodilator), z.B. Vanillyl-n-nonylamid, oder ein Antihistamin, z.B. Chlorpheniramin, gegebenenfalls eingearbeitet enthalten.

Die pharmazeutischen Zubereitungen zur äußeren Anwendung gemäß der Erfindung stellt man her, indem man Menthol und/oder Kampfer zu einer wässrigen Lösung von Alkohol zugibt, eine gleichmäßige Lösung unter Röhren herstellt, eine wässrige Lösung eines Carboxyvinylpolymeren zu der gleichmäßigen Lösung angibt und schließlich einen wasserlöslichen basischen Stoff oder eine wässrige Lösung davon zu der erhaltenen Mischung unter starkem.

. 23.

2839793

Rühren zugibt. Bei dieser Methode gibt man Natriumchlorid oder eine wässrige Lösung davon zu einer beliebigen der wässrigen Lösungen, z.B. der wässrigen alkoholischen Lösung, der wässrigen Carboxyvinylpolymer-Lösung oder der wässrigen Lösung von wasserlöslichen basischen Stoffen, und man erhält die gleichmäßige Gelzubereitung. Es ist wünschenswert, daß die pharmazeutischen Zubereitungen zur äußeren Anwendung gemäß der Erfindung eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises), vorzugsweise 40,00 bis 80,00 g/cm.s (4000 bis 8000 Centipoises), aufweisen, so daß man sie auf die Haut insbesondere durch die Rotation einer Kugel aufbringen kann. Wenn sie eine Viskosität von mehr als 80,00 g/cm.s (8000 Centipoises) aufweisen, sind die Zubereitungen zur Anwendung als Flaschen- oder Tubeninhalt geeignet.

Wie aus den genannten Versuchen ersichtlich verursacht die Verwendung einer sehr geringen Menge von Natriumchlorid eine bemerkenswerte Viskositätsverminderung in Gelzubereitungen mit einer geringen Anfangsviskosität, während bei Gelzubereitungen, deren Viskosität von einem hohen Niveau auf ein gegebenen Niveau durch Zugabe von Natriumchlorid vermindert wurde, die weitere Zugabe von Natriumchlorid oder einer wässrigen Lösung davon nur eine mäßige Verminderung der Viskosität ergibt. Das ist ferner der Fall bei Gelzubereitungen, die Alkohol oder Alkohol mit einem Gehalt an Menthol und/oder Kampfer eingearbeitet enthalten, obwohl die erzielte Viskositätsverminderung größer ist. Wenn man die Zubereitung auf die Haut mit einer Kugel durch ihre Rotation aufbringt, überträgt man den Schweiß auf die Kugeloberfläche, aber der Schweiß vermindert nicht ernstlich die Viskosität der Zubereitung, wenn die Zubereitung eine größere Menge an Natriumchlorid enthält. Es ist jedoch wünschenswert, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen beim Aufbringen auf die Haut eine Membran bilden, ohne ein Gefühl der Klebrigkei zu ergeben, im Gegensatz zu Salben. Wenn man ferner die Zubereitung in Form eines Flaschen- oder Tubeninhalts verwendet, baut z.B. der Schweiß, der auf der Fingerspitze haftet, die Zubereitung wegen der entstehenden Viskositätsverminderung der restlichen Zubereitung ab, aber die Verwendung von Natriumchlorid verhütet einen derartigen Abbau.

24.

2839793

Um diesen beiden Bedürfnissen zu entsprechen, nämlich der Verhinderung der Viskositätsverminderung der Zubereitung und dem Zusammenbrechen der Gelform auf der Haut oder der Bildung einer Membran, ist es vorteilhaft, bis zu 1 Gew.-% Natriumchlorid in die Zubereitung einzuarbeiten, während bei einer Verwendung in sehr geringer Menge das Natriumchlorid nicht fähig ist, die volle gewünschte Wirkung zu erzielen (die Verhinderung der Viskositätsverminderung in der Zubereitung, die im Behälter zurückbleibt). Daher muß man Natriumchlorid in einer Menge von mindestens 0,002 Gew.-% verwenden. Zur Erzielung von Gelzubereitungen mit einem Gehalt von 0,002 bis 1 Gew.-% an Natriumchlorid und einer Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) verwendet man das Carboxyvinylpolymere in einer Menge von 0,1 bis 1,5 Gew.-%.

809819/0580

25.

2839793

Die Gelzubereitungen, die man durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellt, haben eine Viskosität von 20,00 bis 200,00 g/cm.s (2000 bis 20 000 Centipoises) bei 20 °C und sind ein ungefähr neutrales transparentes und halbfüssiges Kolloid. Die Zubereitungen sind bei relativ hoher Temperatur (40 °C) und bei einer tiefen Temperatur (10 °C) stabil und sind geringen oder keinen Veränderungen in der Viskosität unterworfen. Sie bleiben tatsächlich ohne Viskositätsveränderungen sogar sehr stabil, wenn man sie bei 40 °C 6 Monate stehen lässt.

Wenn man die erfindungsgemäßen Zubereitungen auf die Haut aufträgt, bildet sich eine Membran des Carboxyvinylpolymeren rasch auf der Haut beim Verdampfen des Alkohols und verhindert die Verflüchtigung von Menthol und/oder Kampfer. Die kolloidale Zubereitung, die sich zwischen dem Carboxyvinylpolymeren und der Hautoberfläche befindet, bricht zu einer Flüssigkeit zusammen. Das stellt die wirksame percutane Absorption des aktiven Bestandteils bzw. der aktiven Bestandteile sicher (nämlich des Menthols und/oder Kampfers). Die Membran des Carboxyvinylpolymeren, die sich nachher bildet, ist zwar sehr dünn aber haltbar und bedeckt die Haut, ohne an den Kleidern zu haften. Demgemäß haben die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine anhaltende medizinische Wirksamkeit im Gegensatz zu üblichen Linimenten und Tinkturen. Weil ferner die Gelzubereitungen gemäß der Erfindung Natriumchlorid enthalten, das die Viskositätsverminderung verhindert, die ansonsten beispielsweise durch den Schweiß verursacht wird, der in die Zubereitung eingeführt wird, ist die Zubereitung in einem Behälter voll verwendbar, bis der Behälter vollständig entleert ist. Demgemäß sind die Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Auftragen mit einer Kugel gut geeignet, die beim Rollen die Zubereitung von der Kugeloberfläche auf die Haut überträgt. Die Carboxyvinylpolymer-Membran ist wasserlöslich und daher von der Haut leicht entferbar, wenn man mit Wasser wäscht.

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert, wobei man mit einem Ionenaustauscherharz gereinigtes Wasser als

26.

2839793

gereinigtes Wasser oder als Wasser für wässrige Lösungen verwendete. Die Viskosität bestimmte man bei 20 °C unter Verwendung eines Viskosimeters vom C-Typ von Tokyo Keiki Co., Ltd., Japan. Alle Prozentangaben sind auf Gewichtsbasis.

Beispiel 1

Eine Menge von 60 g l-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinsäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol und stellte eine gleichmäßige Lösung unter Rühren her. Propylenglycol (100 g) und 80 g Isopropylalkohol gab man zu der Lösung zu, rührte die Mischung und gab 280 g einer wässrigen Lösung (5 %) des Carboxyvinylpolymeren zu der Mischung zu. Die erhaltene Mischung rührte man. Unter Zugabe von 18,9 g Triäthanolamin rührte man die Mischung stark und erhielt ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 400,00 g/cm.s (40 000 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,20.

Eine Menge von 5,6 g einer wässrigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid und 60 g gereinigtes Wasser gab man zu dem Gel zu und rührte die Mischung. Unter Zugabe einer geringen Menge von gereinigtem Wasser rührte man die Mischung ferner sorgfältig und erhielt 1000 g einer gleichmäßigen Gelzubereitung mit einer Viskosität von 100,00 g/cm.s (10 000 Centipoises), einem pH-Wert von 7,20 und einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 1,4 % mit einem Gehalt von 0,056 % Natriumchlorid.

Beispiel 2

Eine Menge von 60 g l-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinsäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol; 100 g Propylenglycol und 80 g Isopropylalkohol gab man zu der Lösung zu und rührte die Mischung sorgfältig. Unter Zugabe von 200 g einer wässrigen Lösung (5 %) des Carboxyvinylpolymeren rührte man

. 27.

2839793

die erhaltene Lösung. Danach gab man 13,5 g Triäthanolamin und 140 g gereinigtes Wasser zu der Mischung zu. Die Mischung rührte man und erzielte ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 300,00 g/cm.s (30 000 Centipoises) und einem pH-Wert von 6,95. Eine Menge von 4 g einer wässerigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid und eine geringe Menge gereinigtes Wasser gab man zu dem Gel zu, rührte die Mischung sorgfältig und erhielt 1000 g einer gleichmäßigen Gelzubereitung mit einer Viskosität von 100,00 g/cm.s (10.000 Centipoises), einem pH-Wert von 6,91, einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 1 % und einem Gehalt von 0,04 % Natriumchlorid.

Beispiel 3

Eine Menge von 60 g L-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol; 100 g Propylenglycol und 80 g Isopropylalkohol gab man zu der Lösung zu und gab ferner 350 g einer wässerigen Lösung (1 %) des Carboxyvinylpolymeren zu der Lösung zu. Die Mischung rührte man. Eine Zugabe von 4,7 g Triäthanolamin unter Rühen ergab ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 150,00 g/cm.s (15 000 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,10. Unter weiterem Rühen gab man 1,03 g einer wässerigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid zu dem Gel zu. Danach gab man eine geringe Menge gereinigtes Wasser zu dem Gel zu, rührte die Mischung sorgfältig und erhielt 1000 g eines gleichmäßigen Gels mit einer Viskosität von 56,00 g/cm.s (5600 Centipoises), einem pH-Wert von 7,10, einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,35 % und einem Gehalt von 0,0103 % Natriumchlorid. Zu dem Gel gab man eine wässerige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid in kleinen Portionen unter Rühen zu. Die erhaltenen Viskositätsveränderungen sind nachstehend aufgeführt:

28.

2839793

Menge der zugegebenen wässrigeren Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	56,00 (5600)
1	54,50 (5450)
2	52,00 (5200)
2	50,00 (5000)
4	46,00 (4600)
4	42,00 (4200)
8	36,00 (3600)
10	29,00 (2900)
10	24,50 (2450)
10	20,00 (2000)
10	18,00 (1800)

(insgesamt: 61 g)

Beispiel 4

Eine Menge von 60 g l-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinsäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol; 80 g Isopropylalkohol und 100 g Propylenglycol gab man zu der Lösung zu. Unter Zugabe von 180 g einer wässrigeren Lösung (1 %) des Carboxyvinylpolymeren und 182 g gereinigtem Wasser zu der Lösung rührte man die erhaltene Lösung. Danach gab man 2,4 g Triäthanolamin und eine geringe Menge gereinigtes Wasser zu der Mischung zu. Die Mischung rührte man und erhielt 1000 g eines gleichmäßigen Gels mit einer Viskosität von 56,00 g/cm.s (5600 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,01.

Zu dem Gel gab man eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid in kleinen Portionen unter Rühren zu. Die erhaltenen Viskositätsveränderungen sind nachstehend gegeben:

T 51 597

809819/0580

Q9.

2839793

Menge der zugegebenen wässerigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	56,00 (5600)
1,0	54,00 (5400)
1,0	50,00 (5000)
1,0	46,00 (4600)
2,0	40,00 (4000)
2,0	35,00 (3500)
2,0	31,00 (3100)
4,0	24,50 (2450)
4,0	20,00 (2000)
4,0	13,00 (1300)
4,0	11,00 (1100)
8,0	8,00 (800)
8,0	6,00 (600)

(gesamt: 41,0 g)

Beispiel 5

Eine Menge von 60 g l-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol und erhielt eine gleichmäßige Lösung unter Röhren. Zu dieser Lösung gab man 100 g Propylenglycol und 80 g Isopropylalkohol unter Röhren zu. Zu dieser Mischung gab man 280 g einer wässerigen Lösung (5 %) von Carboxyvinylpolymeren zu und gab ferner 7,74 g Monoäthanolamin unter Röhren zu. Ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 400,00 g/cm.s (40 000 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,15 erhielt man.

Zu dem genannten Gel gab man 5,6 g einer wässerigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid und eine geringe Menge gereinigtes Wasser unter Röhren zu und erhielt 1000 g eines gleichmäßigen Gels mit einer Viskosität von 100,00 g/cm.s (10 000 Centipoises), einem pH-Wert von 7,13, einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 1,4 % und einem Gehalt von 0,056 % Natriumchlorid.

• 30 •

2839793

Beispiel 6

Eine Menge von 60 g L-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinsäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol und erhielt eine gleichmäßige Lösung. Zu der Lösung gab man 100 g Propylenglycol und 80 g Isopropylalkohol zu und gab 350 g einer wässerigen Lösung (1 %) des Carboxyvinylpolymeren zu der Mischung unter Rühren zu. Unter Zugabe von 3,5 g Triäthylamin rührte man die Mischung stark und erhielt ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 150,00 g/cm.s (15 000 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,03. Zu diesem Gel gab man 1,03 g einer wässerigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid und eine geringe Menge gereinigtes Wasser unter Rühren zu und erhielt 1000 g einer gleichmäßigen Gelzubereitung mit einer Viskosität von 56,00 g/cm.s (5600 Centipoises), einem pH-Wert von 7,05, einer Carboxyvinylpolymer-Konzentration von 0,35 % und einem Gehalt von 0,0103 % Natriumchlorid.

Die erhaltenen Viskositätsveränderungen durch Zugabe einer wässerigen Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid in kleinen Portionen unter Rühren waren fast die gleichen wie in Beispiel 3.

Beispiel 7

Eine Menge von 60 g l-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinsäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol; 80 g Isopropylalkohol und 100 g Propylenglycol gab man zu der Lösung zu. Unter Zugabe von 180 g einer wässerigen Lösung (1 %) des Carboxyvinylpolymeren und 181 g gereinigtem Wasser zu der Lösung rührte man die erhaltene Lösung. Danach gab man 3,06 g Diisopropanolamin und eine geringe Menge gereinigtes Wasser zu der Mischung zu. Die Mischung rührte man und erhielt 1000 g eines gleichmäßigen Gels mit einer Viskosität von 560,00 g/cm.s (56000 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,07.

T 51 597

809819/0580

34.

Zu dem Gel gab man eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid in kleinen Portionen unter Röhren. Die erhaltenen Viskositätsveränderungen waren fast die gleichen wie in Beispiel 4.

Beispiel 8

Eine Menge von 60 g l-Menthol, 40 g dl-Kampfer, 5 g Thymol und 0,2 g Vanillinsäureamid von Pelargonsäure löste man in 350 g 95 %-igem mit Geraniol denaturiertem Alkohol; 100 g Propylen-glycol und 80 g Isopropylalkohol gab man zu der Lösung zu, und danach gab man 350 g einer wässrigen Lösung (1 %) des Carboxyvinylpolymeren unter Röhren zu. Zu dieser Mischung gab man Triethanolamin zu und erhielt ein gleichmäßiges Gel mit einer Viskosität von 150,00 g/cm.s (15 000 Centipoises) und einem pH-Wert von 7,20. Zu dem Gel gab man 1,58 g einer wässrigen Lösung (10 %) von EDTA.2Na, 0,53 g einer wässrigen Lösung (10 %) von Natriumchlorid und eine geringe Menge gereinigtes Wasser und erhielt 1000 g einer gleichmäßigen Gelzubereitung mit einer Viskosität von 56,00 g/cm.s (5600 Centipoises), einen pH-Wert von 7,20, einem Gehalt von 0,35 % an Carboxyvinylpolymerem, 0,0158 % EDTA.2Na und 0,0053 % Natriumchlorid.

Zu dem Gel gab man eine wässrige Lösung (0,9 %) von Natriumchlorid in kleinen Portionen unter Röhren. Die erhaltenen Viskositätsveränderungen sind nachstehend gegeben:

Menge der zugegebenen wässrigen Lösung (0,9 %) von NaCl in g	Viskosität in g/cm.s (Centipoises)
0	56,00 (5600)
1	54,50 (5450)
2	52,00 (5200)
2	50,00 (5000)
4	46,50 (4650)
4	42,00 (4200)

T 51597

909819/0580

32.

2839793

8	36,00 (3600)
10	28,50 (2850)
10	24,00 (2400)
10	20,00 (2000)
10	18,00 (1800)

(gesamt: 61 g)

909819/0580